

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年1月18日 (18.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/03609 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61F 2/04, A61L 27/00 (71) 出願人 および
(72) 発明者: 清水慶彦 (SHIMIZU, Yasuhiko) [JP/JP]; 〒
611-0002 京都府宇治市木幡御蔵山39-676 Kyoto (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04380
- (22) 国際出願日: 2000年7月3日 (03.07.2000) (74) 代理人: 弁理士 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒
105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号 SVAX TS
ビル Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, KR, US.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (30) 優先権データ:
特願平11/192993 1999年7月7日 (07.07.1999) JP 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式
会社 タピック (TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒105-0001 東京都港区虎ノ門1丁目22番12号
Tokyo (JP). 2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ARTIFICIAL NEURAL TUBE

(54) 発明の名称: 人工神経管

(57) Abstract: An artificial neural tube which remains in the body until the completion of nerve regeneration but does not remain as a foreign matter thereafter, induces the regeneration of axon from a cut-end of a cut nerve, promotes the invasion of capillary blood vessels *in vivo*, and thus promotes the regeneration of a nerve tissue. Namely, an artificial neural tube composed of a tube made of a biodegradable material, a microfibrinous collagen material inserted into the tube and laminin packed into the voids of the microfibrinous collagen material; and a process for producing the artificial neural tube.

(57) 要約:

本発明は、神経が再生するまでは生体内で残存し、神経の再生後は、異物として生体に残存することがなく、切断された神経断端からの軸索の再生を誘導し、生体からの毛細血管の侵入を促し、神経組織の再生を促す人工神経管を提供することを目的とするものであり、生体内分解吸収性材料からなるチューブの内腔に微細線維化コラーゲン体を有する人工神経管であって、該微細線維化コラーゲン体中の空隙にラミニンが充填されたものである人工神経管、及びその製造方法である。

WO 01/03609 A1

明 細 書

人工神経管

技術分野

- 5 本発明は、人工神経管に関する。

背景技術

- 10 末梢神経が、手術で切断されたり、あるいは外傷により切断された場合、切断された末梢神経の断端の相互を直接吻合する方法がまず試みられる。しかし、多くの場合、切断された神経を正確に直接吻合することは不可能であり、切断されたまま放置されることがある。このため、末梢側に向かって再生しようとする神経が、結合組織などに阻まれ、末梢側神経断端に到達できずに、切断端神経腫となって再生が停止し、その結果、術創や創傷の治癒後、切断された神経の機能が回復せず、後遺症が残ることが多い。直接吻合が不可能である場合、同じ患者から、その機能のあまり重要でない末梢神経を部分的に切除し、これを用いて神経の切断箇所に自家移植を行うこともある。しかし、この方法でも、神経機能が十分に回復されないことが多いばかりでなく、移植神経を採取した部分においても機能の低下が見られることが多い。

- 20 そこで、切断された末梢神経の断端の相互を、チューブ状の医用材料、つまり人工神経管で接続し、神経幹の中枢側断端から末梢側断端に向かって軸索が再生し、正しい方向に伸びるのを誘導して、末梢神経幹から神経筋接合部又は末梢感覚受容器まで到達させ、これにより、機能を回復させようとする試みが多数行われてきた。人工神経管としては、従来、シリコーン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニルなどからなる非多孔性チューブ、延伸ポリテトラフルオロエチレン、セルロースなどからなる多孔性チューブ、ポリアクリロニトリルやポリスルホンなどからなる半透膜チューブ、生体内分解性材料であるポリグリコール酸、ポリ乳酸もしくはこれらの共重合体などからなるチューブ、あるいはゼラチンチューブ、あるいは動脈もしくは静脈などの同種由来の生体組織チューブが試みられてきた。
- 25 しかし、これらの材料による末梢神経の再生実験では、材料により生体の修復が

妨げられるため、これまで再生することのできた神経の長さは、長くても15mm程度のものである。また、再生する神経が細く、神経の形態が正常に回復しないばかりか、再生した神経の機能も回復しないことが多い。また、神経成長因子であるNGFをチューブに充填した例も報告されているが、NGFが早期に流出、

5 拡散してしまうため、優れた効果は得られていない。

最近では、コラーゲンチューブに、ラミニン及びフィブロネクチンを被覆したコラーゲン線維を充填した人工神経管 (Tong, X., et al. Brain Research 663: 155-162 (1994)) が試みられているが、神経がより長く再生するまでの間、コ

10 ラーゲンチューブが分解されずに残存することができず、良好な結果は得られて

一方、脊髄は、一度損傷を受けると再生しないと考えられてきた。外傷、腫瘍などにより脊髄が損傷を受けた場合、損傷を受けた脊髄は再生することなく、損傷部以下の機能は失われたままであり、対麻痺が後遺症として残ることになる。

しかし、最近では、脊髄も再生しうることを証明する動物実験が行われ始め、脊髄
15 を鋭利に切断し、正確に再縫合した場合は、機能が回復し、脊髄損傷部もかなり修復されること、脊髄の一部を管状に切除し、この箇所を肋間神経束を埋植すると、脊髄の一部が再生し、機能も部分的ではあるが回復すること、そして脊髄の一部を管状に切除し、この箇所を胎児の脊髄を移植すると、脊髄の機能も形態も回復することなどが、ラットの実験で観察されている。この場合でも、移植する
20 胎児の脊髄片を、それぞれの神経突起を正しく対応させて移植した場合にのみ再生が起きることが認められている。以上の知見より、脊髄においても、正確に再生組織のコンパートメントを一致させる様に誘導することによって、脊髄の再生が起こり得ることが判明したが、実際に脊髄の再生を可能とする人工脊髄管は全く開発されていない。

25 そこで、神経が再生するまで生体内で残存させることができるよう、生体内分解速度をコントロールでき、神経の再生と共に生体内で分解吸収されるため、神経の再生後、再生した神経を圧迫することがなく、切断された神経断端から再生してくる軸索が正しい方向に伸びるように誘導し、生体からの毛細血管の侵入を促すことによって早期の血流回復をもたらす、神経組織の再生を促すような人工

神経管の開発が望まれてきた。また末梢神経ばかりでなく、脊髄の欠損部分を接続し、脊髄組織を正しく再生し、機能回復を促す人工脊髄管の開発も熱望されている。

5 発明の開示

本発明は、生体内分解吸収性材料からなるチューブ（１０，２０）の内腔に、微細線維化コラーゲン体（３０）を有する人工神経管であって、該微細線維化コラーゲン体中の空隙にラミニンが充填されたものであることを特徴とする。

本発明はまた、人工神経管を製造する方法であって、生体内分解吸収性材料からなるチューブ（１０，２０）を準備し；該チューブの内腔にコラーゲンの塩酸溶液を導入し；凍結し；凍結乾燥して微細線維化コラーゲン体（３０）を形成し；該内腔に微細線維化コラーゲン体を有するチューブに熱架橋処理を施し；そして該微細線維化コラーゲン体中にラミニンを導入する；ことを特徴とする。

15 図面の簡単な説明

図１は、本発明に係る人工神経管の１実施態様の断面を示す図である（構成を模式的に示したものであり、寸法は実寸ではない。また、符号３０が指し示している部分は実体であるが、説明の都合上斜線を省いている）。

図２は、タイプ－１の本発明に係る人工神経管の構造（断面）を示す写真（SEM写真）である。

図３は、タイプ－２の本発明に係る人工神経管のチューブ基材の構造（表面）を示す写真（SEM写真）である。

図４は、本発明に係る人工神経管のチューブ内腔に存在せしめられる微細線維化コラーゲン体の構造（断面）を示す写真（SEM写真）である。

25 ここで、各符号は、

１１、２１：（生体内分解吸収性材料からなる）チューブ

１２、１３：（ゼラチン）被覆層

２２、２３：（コラーゲン）被覆層

３０：微細線維化コラーゲン体

を、それぞれ表わす。

発明を実施するための最良の形態

本発明の人工神経管を構成するチューブ（１０、２０）の長さ及び内径は、

5 神経の切断部分の長さ及び太さによって異なるが、例えば、座骨神経（ネコで例示）の約２５mm程度の欠損部をカバーするには、長さは、約２８～３５mm、好ましくは約３０mm、内径は、約１～８mm、好ましくは約４mmである。また、本発明の人工神経管を人工脊髄管として使用する場合

も、該チューブの長さは切断部分の長さに応じて決定すればよく、またその内径
10 は、好ましくは約２～１２mm、特に約１０mmである。

本発明の人工神経管を構成する生体内分解吸収性材料からなるチューブ

（１０、２０）は、切断された神経が再生して、切断された箇所が再結合するまでの間（約１～３か月間）、チューブ外からの生体細胞の侵入を防ぐためにチューブの形状を保持する必要がある、そのために、生体内分解吸収性でありな
15 がらも、ある程度の期間、生体内でその形状を維持することのすることが必要である。このような材料の基材としては、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体、乳酸とε-カプロラクトンとの共重合体、ポリジオキサノン、及びグリコール酸とトリメチレンカーボネートとの共重合体から選
20 択される材料からなるメッシュ状材料が例示されるが、なかでもポリグリコール酸からなるメッシュ状チューブが好ましい。また、前記のメッシュ状チューブのほか、微細線維化コラーゲンからなるチューブも好適に用いることができる。

まず、生体内分解吸収性材料からなるチューブが、ポリグリコール酸などの材料からなるメッシュ状チューブ（１１）の少なくとも外面に、ゼラチン又はコ
25 ラーゲンからなる被覆層（１３、２３）を有するものである、本発明の人工神経管（以下、「タイプ－１」という）について記載する。ポリグリコール酸などの材料からなるメッシュ状チューブ（１１）は、生体内で約１～３か月間、そのチューブ状の形状を保持させるため、該チューブの厚さ（筒体としてのチューブの壁の厚さ。以下、同様）は、好ましくは約０．１～３mm、特に約０．５～２mmである。厚さが約３mmを超えると、生体組織の再生の障害となり、厚さが約０．１

mm未満であると、チューブの分解吸収が早過ぎて、神経が再生し終わるまでその形状が維持されない。また、本発明の人工神経管を人工脊髄管として使用する場合、その厚さは、好ましくは約0.2～5mm、特に、約0.5～3mmである。

前記チューブの基材がポリグリコール酸などの材料である場合、それ自身疎水性である基材に水透過性を付与するため、該基材はメッシュ状のものとする。このメッシュ状チューブ(11)のメッシュ孔径は、好ましくは約5～30 μ m、特に10～20 μ mである。メッシュ孔径が、約5 μ m未満であると細胞や組織が増殖できず、約30 μ mを越えると組織の進入が過剰となる。

また、該材料自体には組織の再生を促進させる作用はないので、基材としてのチューブ(11)の少なくとも外面に、組織再生促進作用を有する材料からなる被覆層(13、23)を有せしめるが、該基材としてのチューブの内外両面とも及びメッシュ孔内部も該組織再生促進作用を有する材料にて被覆又は充填されているのが好ましい。被覆層(13、23及び/又は12、22)の厚さは、好ましくは約0.2～5mm、特に約0.5～3mmである。このような組織再生促進作用を有する材料としては、水透過性を有し、生体に適用しても異物反応を起こさず、生体親和性及び組織適合性に優れ、組織の再生を促進させる作用を有するコラーゲン又はゼラチンが挙げられる。コラーゲンの原料としては、従来から用いられている各種動物由来のコラーゲンを使用することができ、例えばウシ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、カンガルー、鳥などの動物の皮膚、骨、軟骨、腱、臓器などに由来する、酸、アルカリ、酵素などによって可溶化されたI型コラーゲン、又はI型とIII型の混合コラーゲンが好ましい。このコラーゲンからなる被覆層は、コラーゲン分子が分散しているアモルファス構造の層である。ゼラチンからなる被覆層は、日局精製ゼラチンを原料とすることができる。

本発明の人工神経管においては、生体内分解吸収性材料からなるチューブ基材は、上記のポリグリコール酸などの材料からなるメッシュ状チューブ(11)のほか、組織再生促進作用のあるコラーゲンを原料とした、微細線維化コラーゲンからなるチューブ(21)であることもできる。以下に、生体内分解吸収性材料が、微細線維化コラーゲンからなるチューブであり、そして該チューブの少なくとも外面に有する被覆層(23、及び/又は22)がコラーゲンからなるもので

ある、本発明の人工神経管（以下、「タイプ-2」という）について記載する。

- 該チューブ基材の原料として用いるコラーゲンとしては、タイプ-1の人工神経管の被覆層の原料と同様、従来から用いられている各種動物由来の、酸、アルカリ、酵素などによって可溶化されたI型コラーゲン、又はI型及びIII型の混合コラーゲンが好適である。この微細線維化コラーゲンからなる材料は、コラーゲン分子からなる微細線維が多重に折り重なった不織布状多元構造体（詳しくは、コラーゲン分子数個からなる直径3～7 nmの超微細線維をその基本単位とし、該超微細線維がバンドルとなって直径30～70 nmの微細線維を形成し、該微細線維が更なるバンドルとなって直径1～3 μmの細線維を形成し、次いで該細線維のバンドル列が縦横互い違いに積層されて直径5～8 μmの線維を形成し、次に該線維が同軸方向に重なり合って直径20～50 μmの板状線維を形成している。最終的にこの板状線維11が、ランダムに絡み合って最大単位としての線維性コラーゲンを形成しているものである。図2参照）マトリックス又は糸状物を織ったものもしくは編んだものであり、これを材料とするチューブ
- （21）は、タイプ-1の人工神経管のチューブ（11）と同様な内径及び長さを有する。その厚さは、好ましくは約0.5～5 mm、特に約1～2 mmであり、また本発明の人工神経管を人工脊髄管として用いる場合は、その厚さは、好ましくは約0.5～5 mm、特に約1～3 mmである。また、このチューブ（21）の少なくとも外面に形成されるコラーゲンからなる被覆層（23及び/又は22）は、
- チューブ基材としての微細線維化コラーゲンからなる不織布状多元構造体と同様、従来から用いられている各種動物由来の可溶化されたI型コラーゲン又はI型及びIII型の混合コラーゲンを原料とするものである。但し、形態としては、コラーゲン分子が分散しているアモルファス構造の層である。尚、その被覆層の厚さは、好ましくは約0.1～2 mm、特に約0.5～1 mmである。
- 本発明の人工神経管は、先に詳細に記載した、生体内分解吸収性材料からなるチューブ（10, 20）のの内腔に、微細線維化コラーゲン体（30）を有するものであって、該微細線維化コラーゲン体中の空隙にラミニンが充填されたものである（ここで、該微細線維化コラーゲン体は、チューブ基材としての微細線維化コラーゲンからなる不織布状多元構造体と実質的には同様の構造のものであ

る。図3参照)。この人工神経管を生体に適用すると、該微細線維化コラーゲン体を神経線維が再生の足場として利用して、再生、伸展していく(尚、神経線維の再生・進展の過程において該微細線維化コラーゲン体は少しずつ消化・消滅して行く)。

- 5 好ましい実施態様としては、生体内分解吸収性材料からなるチューブ基材(11又は21)がポリグリコール酸の筒状メッシュ体からなるチューブ(11)であり、該チューブの被覆層(23及び/又は22)がアモルファスコラーゲンからなるものである。

以下に、本発明の人工神経管の製造方法について記載する。

- 10 先ず、タイプ1の人工神経管であるが、それを製造するには、まずポリグリコール酸などを材料として、メッシュ状のチューブ(11)を作製する。どのような方法によってもよいが、例えばポリグリコール酸などの線維(例えば、直径0.1mmの線維)を筒状に編んで、上記の厚さを有するメッシュ状のチューブを得る。調製したメッシュ状チューブ(11)を、上記のコラーゲン又はゼラチン溶液を塗付するか又は該溶液中に浸漬し(この塗付又は浸漬を以下、「コーティング」という)、次いで風乾することによって、メッシュ状チューブ(11)の少なくとも外面、及びメッシュ孔内部にもコラーゲン又はゼラチン被覆層(13、23及び/又は12、22)を形成する(該メッシュ状チューブの外面及びメッシュ孔内部のみに該コラーゲン又はゼラチン被覆層を形成する場合
- 15 には、該コラーゲン又はゼラチン溶液のコーティングに先立ち、該メッシュ状チューブの内腔に該メッシュチューブの内面に当接するテフロン製の棒を入れておけばよい)。このコラーゲン又はゼラチン被覆層の形成には、好ましくは約1~3重量%、特に約1~2重量%のコラーゲンを含む、約1Nの塩酸溶液(pH約3)、又は約2~30重量%、好ましくは約10~20重量%のゼラチン水溶液を使用する。尚、このタイプの人工神経管においては、メッシュ状チューブ(11)に親水性を付与するため、その表面にプラズマ放電、オゾン照射などの親水化処理を行ってから、コラーゲン又はゼラチンで被覆するのが好都合である。

一方、タイプ2の人工神経管を調製するには、チューブ内面に当接する、例

- 例えば、直径が約1～8 mm、好ましくは約4 mmのテフロンなどの棒を芯材として用いる。尚、本発明の人工神経管を人工脊髄管として使用する場合には、好ましくは直径約2～12 mm、特に約10 mmの棒を芯材として用いる。これを、好ましくは約0.5～3重量%、特に約1～2重量%のコラーゲンを含む約1 N塩酸溶液
- 5 に浸漬して、該芯材の表面に、厚さが好ましくは約5～20 mm、特に約10 mmのコラーゲン塩酸溶液層を形成し、これを凍結する（例えば、約0℃で約12時間）。尚、本発明の人工神経管を人工脊髄管として使用する場合は、厚さが好ましくは約5～30 mm、特に約20 mmのコラーゲン塩酸溶液層を形成し、これを凍結する。凍結することによって、塩酸溶液中に分散しているコラーゲン分子の間
- 10 に微細な氷が形成され、コラーゲン塩酸溶液が層分離を起こし、そしてコラーゲン分子が再配列することによってコラーゲンが微細線維化する。次に、これを更に真空下、凍結乾燥（例えば、約0℃で約24時間）する。凍結乾燥することによって、コラーゲン分子間の微細な氷が気化するとともに、コラーゲンの微細線維が多重に折り重なった不織布状コラーゲン層からなるチューブが得られる。
- 15 次に、この微細線維化コラーゲン層をその上に形成させた芯材を、ポリエチレンなどの袋に入れ、密閉し、脱気して、あるいは、脱気せずに該微細線維化コラーゲン層を機械的に押しつぶしてコラーゲン層を圧縮する。圧縮することによって、密度の高い微細線維化コラーゲン層（21）が得られる。この圧縮操作は、圧縮後の該微細線維化コラーゲン層の厚さが好ましくは約0.5～5 mm、特に
- 20 約1～2 mm、人工脊髄管として用いる場合には、厚さが好ましくは約0.5～5 mm、特に約1～3 mmとなるように行う。尚、微細線維化コラーゲンからなるチューブとして、コラーゲンの糸状物を織ったもの又は編んだものを用いる場合には、前記のコラーゲン塩酸溶液層の形成に代えて、前記のコラーゲン塩酸溶液から湿式紡糸にてコラーゲンの糸状物を先ず作り、それを筒状に織・編成し、そ
- 25 して凍結以降、同様の操作を行えばよい。

このようにして形成した圧縮微細線維化コラーゲン層（21）の少なくとも外面上に更にコラーゲン被覆層（23及び／又は22）を形成する。これらのコラーゲン被覆層（23及び／又は22）を形成することによって、より高い強度を有する生体内分解吸収性材料からなるチューブ（20）が得られる。これらのコ

ラーゲン被覆層（２３及び／又は２２）を形成するには、前記の芯棒から取り外した微細線維化コラーゲン層（２１）からなるチューブを再び好ましくは約０．５～３重量％、特に約１～２重量％のコラーゲンを含む約１Ｎ塩酸溶液を塗付又は該コラーゲン塩酸溶液に浸漬して、微細線維化コラーゲン層（２１）の少なくとも外面上に、コラーゲン塩酸溶液層を形成し、これを風乾する。この浸漬と風乾操作を複数回、好ましくは５～２０回程度繰り返し、コラーゲン分子が分散しているアモルファス構造のコラーゲン被覆層（２３及び／又は２２）とする

（コラーゲン塩酸溶液層の厚さは、それぞれ全体として、好ましくは約０．２～１．０mm、特に約０．５mmである）。本発明の人工神経管を人工脊髄管として使用する場合も、この厚みは同様である。

このようにして調製したチューブ（２０）は、があるので圧縮微細線維化コラーゲン層（２１）のみからなるチューブと比較して高い引き裂き強度を有する（アモルファスコラーゲンの該圧縮微細線維化コラーゲン層への一部進入及び該圧縮微細線維化コラーゲン層と該コラーゲン被覆層の界面におけるコラーゲンの一部溶解・析出による）ために取扱いやすく、神経との縫合が容易である。

上記の通り調製した、生体内分解吸収性材料からなるチューブ（１０、２０）の内腔に、微細線維化コラーゲン体（３０）を形成する。この微細線維化コラーゲン体（３０）を形成するには、芯材の装填及び圧縮操作を行なわないことを除き、タイプ－２のチューブ（２１）の形成と同様にして行なえばよい。要するに、チューブ（１０）又はチューブ（２０）をある種の型として前記のコラーゲン塩酸溶液をこれらのチューブの内腔に流し込み、凍結し、凍結乾燥すればよい。

尚、この微細線維化コラーゲン体（３０）の形成に先立ち、コラーゲン又はゼラチン被覆層（１３、２３及び／又は１２、２２）及び圧縮微細線維化コラーゲンからなるチューブ（２１）に耐水溶性を付与するために架橋処理を行なう（タイプ－２の場合には、チューブ（２１）を調製後、被覆層（２３及び／又は２２）の形成前にもこの架橋処理を行なってもよい）。この架橋処理は、本発明の人工神経管に、末梢神経が再生し終わるまでの間、そのチューブ状の形状を保持させて、神経管外からの細胞の侵入を防ぐためにも有利である。

架橋処理は、再生を要する神経切断部の長さによっても異なる（生体内でのチューブの保形機能付与が律速となるため）が、生体への適用後、1～3か月間、チューブ状の形状を保持させる程度に行う。架橋方法としては、 γ 線架橋、紫外線架橋、電子線架橋、熱脱水架橋、グルタルアルデヒド架橋、エポキシ架橋及び水溶性カルボジイミドが挙げられるが、架橋の程度をコントロールしやすく、架橋処理を行っても、生体に影響を及ぼさない熱脱水架橋が好ましい。架橋処理は、真空下、例えば約105～150℃、好ましくは約120～150℃、特に好ましくは約140℃の温度で、例えば約6～24時間、好ましくは約6～12時間、特に好ましくは約12時間行う。

- 10 最終的に、前記の微細線維化コラーゲン体（30）中の空隙に神経線維の成長を支援するような成分を充填するのであるが、この成分としては、ラミニン、特にヒトラミニンが好ましい。充填方法としては、ラミニンをPBSに溶解したものにその内腔に微細線維化コラーゲン体（30）を有するチューブ（10、20）を浸漬したり、又はラミニンのPBS溶液を該微細線維化コラーゲン体中に圧入したり、等どのような方法で行ってもよい。但し、微細線維化コラーゲン体（30）の作製ステップにおけると同様の理由により、このラミニン充填ステップに先立ち、作製された該微細線維化コラーゲン体に対して架橋処理、好ましくは熱脱水架橋処理を行なっておくことが好ましい。尚、本発明の人工神経管を人工脊髄管として用いる場合には、このラミニン充填に加え、神経線維の再生・進展を促進するための追加分、例えばTGF- β 等の細胞栄養／成長因子、自己のマクローファージをはじめとする炎症系細胞（外部にて培養したもの）又は自己、同種もしくは異種のオリゴデンドログリアやシュワン細胞等のミエリン（髄鞘）形成細胞、の内のすくなくとも一つを該微細線維化コラーゲン体中に導入することが好ましい。これらの追加分の導入法については、常法に従って行なえばよい。これらの神経再生・進展支援成分の充填・導入の後、全体を風乾して本発明の人工神経管の製造が終了となる（勿論、市場での流通のために必要な操作、例えば袋詰めとか殺菌等を行わなくてよいという意味ではない）。

上記のように調製した人工神経管は、外傷又は外科手術などによって切断された神経の両方の断端を本人工神経管に内挿し、その部分を結紮することに

よって、軸索が再生し、正しい方向に伸びるのを誘導して、軸索を、末梢神経幹から神経筋接合部又は末梢感覚受容器まで到達させて、神経機能を回復させるために使用することができる。また、外傷などによって脊髄が損傷された場合においても、損傷箇所の椎骨をはずし、脊髄の損傷箇所を本人工神経管でカバーすることによって、損傷された脊髄を再生させて、その機能を回復させることができると考えられる。

以下に本発明を、実施例及び比較例により詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例

- 10 ポリグリコール酸（PGA）線維（ ϕ ：0.1mm）を筒状に編んで、長さ約100mm、内径約4～5mm、厚さ約1mmのポリグリコール酸のメッシュ状チューブ（メッシュ孔径：約10～20 μ m）を準備し、その表面をプラズマ放電処理にて親水化し、次いで、ブタ皮膚由来の1.0重量%の酵素可溶化コラーゲンを含む1N塩酸溶液に浸漬、次いで風乾することによって、メッシュ状チューブの内
- 15 外面を該コラーゲン塩酸溶液で被覆した（当然にそのメッシュ孔内部にも該コラーゲン塩酸溶液が充填されている。ここで、浸漬・風乾作業は10回繰り返した）。

- 次いで、前記のコラーゲン被覆層をその内外面に有するチューブに熱脱水架橋処理（140℃×24hr）を施した後、その内腔に前記のコラーゲン塩酸溶液を
- 20 流し込み、それを凍結し（-20℃×24hr）、凍結乾燥し（真空下、-80℃×48hr）、そして再度、熱脱水架橋処理（140℃×24hr）に付した。

- このようにして得られた架橋処理後の微細線維化コラーゲン体をその内腔に有する前記のチューブをヒトラミンのPBS溶液（濃度：10 μ g/ml）に浸漬（10min）、次いで風乾（この作業の回数：3回）して本発明の人工神経管
- 25 （タイプー1）を得た。

イヌ（体重10kg）の総腓骨神経80mmを切除し、両側の神経断端を前記の人工神経管に内挿し、該人工神経管と該神経断端との重畳部を10-0ナイロン糸で結紮し、経時的な評価を行なった。

比較例

その内外面にコラーゲン被覆層を有する前記のPGAメッシュチューブの内腔に、予め熱脱水架橋処理（140℃×24hr）に付したブタ皮膚由来酵素可溶化コラーゲンの線維（Φ：約5μm）をヒトラミニンのPBS溶液（濃度：10μg/ml）に浸漬、次いで風乾（この作業の回数：3回）して得たラミニン被覆コラーゲンの線維約80本を、該チューブの軸線に実質的に平行となるように挿入して得た人工神経管を用いて実施例と同様の観察を行った。

観察結果

比較例の場合、手術後1ヶ月では静止時の患側後肢の異常姿勢、歩行時の跛行が認められ、術後3ヶ月でも大半の被検体に前記の姿勢及び歩行異常の遅延が認められた。これに対し実施例では、術後1ヶ月での同機能異常の軽症化が認められ、術後3ヶ月では両者ともほぼ消失した。電気生理学的検討では、感覚神経の回復を表わす体性感覚誘発電位（SEP）、運動神経の回復を表わす複合筋活動電位（CMAP）ともに術直後の反応消失から再誘発までの期間が短縮され、術後3ヶ月の回復度（Recovery index）も促進された。

産業上の利用可能性

本発明の人工神経管は、神経が再生し終るまでの間、その形状を維持することができ、また神経の再生を誘導、促進するため、従来の人工神経管と比較して、切断された神経は、より速やかに、より長く再生し、再生した神経の状態もより正常に近く、神経機能の回復も良好である。また損傷を受けた脊髄の再生、回復のための人工脊髄管としても使用することができる。

請 求 の 範 囲

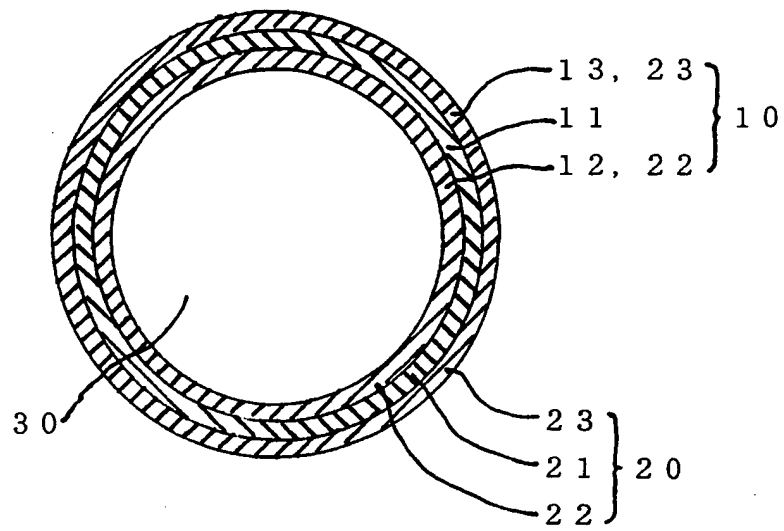
1. 生体内分解吸収性材料からなるチューブの内腔に微細線維化コラーゲン体を有する人工神経管であって、該微細線維化コラーゲン体中の空隙にラミニンが充填されたものである人工神経管。
5
2. 前記の生体内分解吸収性材料が、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体、乳酸と ϵ -カプロラクトンとの共重合体、ポリジオキサノン、及びグリコール酸とトリメチレンカーボネートとの共重合体の群から選択される材料からなるメッシュ状材料であって、少なくともその外面にゼラチン又はコラーゲンからなる被覆層を有するものである、請求の範囲第1項記載の人工神経管。
10
3. 前記のメッシュ状材料が、約5～30 μ mのメッシュ孔径を有するものである、請求の範囲第2項記載の人工神経管。
4. 前記の生体内分解吸収性材料が、微細線維化コラーゲンからなるものであって、少なくともその外面にコラーゲンからなる被覆層を有するものである、請求の範囲第1項記載の人工神経管。
15
5. 前記の微細線維化コラーゲン体中に、細胞栄養／成長因子、自己の炎症系細胞又は自己、同種もしくは異種の実質形成細胞、の内の少なくとも1つを更に導入してなる請求の範囲第1項乃至第4項のいずれか1に記載の人工神経管。
6. 人工神経管の製造方法であって、生体内分解吸収性材料からなるチューブを準備し；該チューブの内腔にコラーゲンの塩酸溶液を導入し；凍結し；凍結乾燥して微細線維化コラーゲン体を形成し；該内腔に微細線維化コラーゲン体を有するチューブに熱架橋処理を施し；そして該微細線維化コラーゲン体中にラミニンを導入する；方法。
20
7. 前記の生体内分解吸収性材料からなるチューブが、ポリグリコール酸、ポリ乳酸、グリコール酸と乳酸との共重合体、乳酸と ϵ -カプロラクトンとの共重合体、ポリジオキサノン、及びグリコール酸とトリメチレンカーボネートとの共重合体の群から選択される材料からなるメッシュ状材料の少なくともその外面にゼラチン又はコラーゲン溶液をコーティングし；風乾した後、熱架橋処理を施し
25

て得られたものである請求の範囲第6項記載の方法。

8. 前記の生体内分解吸収性材料からなるチューブが、芯材の表面にコラーゲンの塩酸溶液をコーティングし；凍結し；凍結乾燥して微細線維化コラーゲンからなる層を得；該微細線維化コラーゲンの層を圧縮し；該圧縮した微細線維化コ
- 5 ラーゲンの層の少なくとも外面にゼラチン又はコラーゲン溶液をコーティングし；風乾した後、熱架橋処理を施して得られたものである請求の範囲第6項記載の方法。
9. その中にラミニンを導入された前記の微細線維化コラーゲン体中に、ゼラチン又はコラーゲンに担持させた細胞栄養／成長因子、別途培養した自己の炎症系
- 10 細胞又は自己、同種もしくは異種の実形成細胞、の内の少なくとも1種を導入する請求の範囲第7項又は第8項に記載の方法。

1/4

図 1



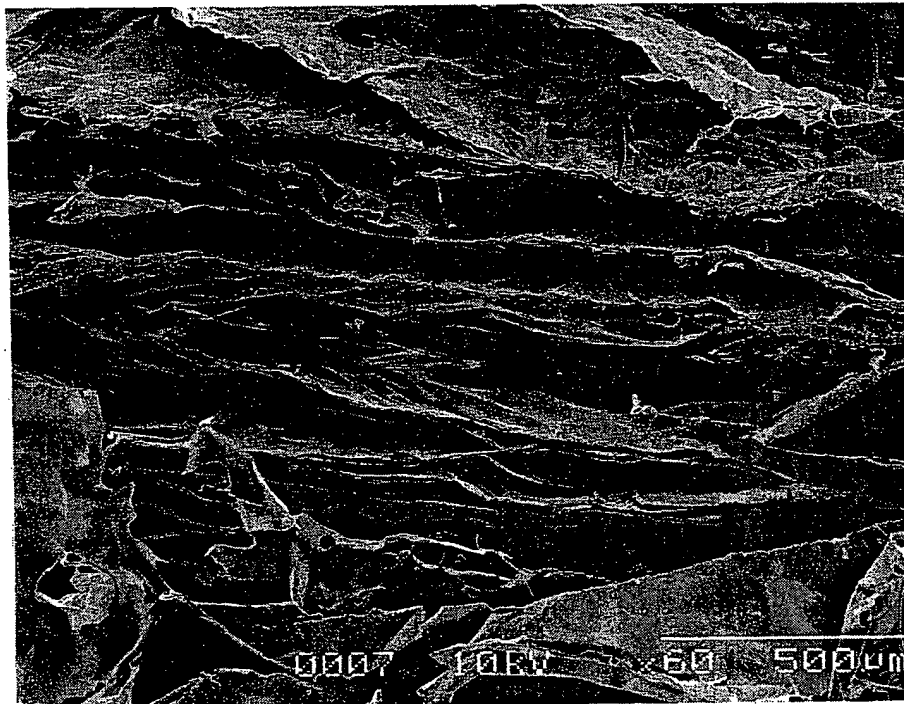
2/4

図 2



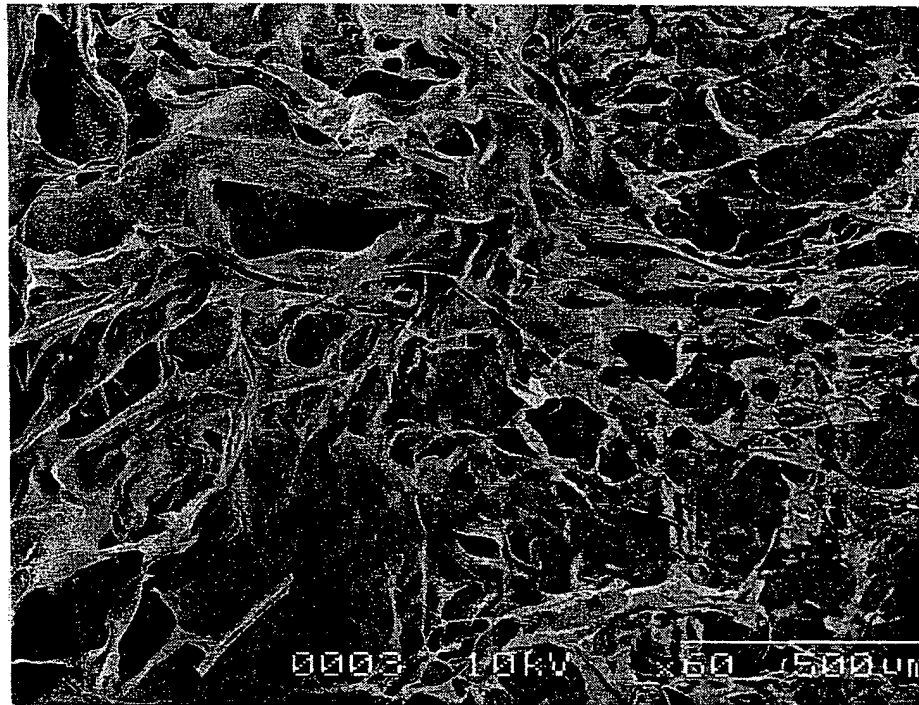
3/4

図 3



4/4

図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61F2/04, A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61F2/04, A61L27/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 8806871, A (ASTRA MEDIC AB), 22 September, 1988 (22.09.88) & EP, 351411, A & JP, 2502432, A	1-9
A	US, 5061281, A (Allied-Signal Inc.), 29 October, 1991 (29.10.91) & EP, 226061, A & JP, 62144663, A	1-9
A	US, 5383925, A (Meadox Medicals, Inc.), 24 January, 1995 (24.01.95), & WO, 9406373, A & JP, 7505327, A	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
17 July, 2000 (17.07.00)

Date of mailing of the international search report
25 July, 2000 (25.07.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61F2/04, A61L27/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61F2/04, A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 8806871, A (ASTRA MEDIC AB), 22.9月.1988 (22.09.88) & EP, 351411, A & JP, 2502432, A	1-9
A	US, 5061281, A (Allied-Signal Inc.), 29.10月.1991 (29.10.91) & EP, 226061, A & JP, 62144663, A	1-9
A	US, 5383925, A (Meadox Medicals, Inc.), 24.1月.1995 (24.01.95) & WO9406373, A & JP, 7505327, A	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.07.00

国際調査報告の発送日

25.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

弘 實 謙二

4P

7433

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TSUKUNI, Hajime
Svax TS Building
22-12, Toranomon 1-chome
Minato-ku
Tokyo 105-0001
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 01 August 2000 (01.08.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference FP2364PCT	International application No. PCT/JP00/04380

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

SHIMIZU, Yasuhiko (all designated States)

TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD. (for all designated States except US)

International filing date : 03 July 2000 (03.07.00)

Priority date(s) claimed : 07 July 1999 (07.07.99)

Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 14 July 2000 (14.07.00)

List of designated Offices :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

National : CA, CN, JP, KR, US

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
- ☒ confirmation of precautionary designations
- ☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

Masashi HONDA

Telephone No. (41-22) 338.83.38

INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. It is the applicant's responsibility to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

受理官庁記入欄

国際出願番号

国際出願日

(受付印)

出願人又は代理人の書類記号
(希望する場合、最大12字)

FP2364PCT



第 I 欄 発明の名称

人 工 神 経 管

第 II 欄 出 願 人

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

清水 慶彦 SHIMIZU Yasuhiko

〒611-0002 日本国京都府宇治市木幡御蔵山 39-676

39-676, Kohataogurayama, Uji-shi, Kyoto 611-0002 JAPAN

この欄に記載した者は、
発明者でもある。

電話番号:

ファクシミリ番号:

加入電信番号:

国籍 (国名): 日本国 JAPAN

住所 (国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

すべての指定国



米国を除くすべての指定国



米国のみ



追記欄に記載した指定国

第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

株式会社 タピック
TAPIC INTERNATIONAL CO., LTD.

〒105-0001 日本国東京都港区虎ノ門1丁目22番12号

22-12, Toranomom 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-0001 JAPAN

この欄に記載した者は
次に該当する:

出願人のみである。



出願人及び発明者である。

発明者のみである。
(ここにレ印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍 (国名): 日本国 JAPAN

住所 (国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

すべての指定国



米国を除くすべての指定国



米国のみ



追記欄に記載した指定国

☐ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第 IV 欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:



代理人



共通の代表者

氏名 (名称) 及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

7866 弁理士 津 国 肇 TSUKUNI Hajime

〒105-0001 日本国東京都港区虎ノ門1丁目22番12号

SVAX TS ビル

SVAX TS Bldg.,

22-12, Toranomom 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-0001 JAPAN

電話番号:

03-3502-7213

ファクシミリ番号:

03-3502-7218

加入電信番号:

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す。

区域牛奶香午

- ⑤ 牛肉等(他の種類の保護又は収扱いを求める場合には点線の上に記載する)

- 下の□は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定するためのものである

様式PCT/RO/1.01 (第2用紙) (2000年1月)

第VI欄 優先権主張

☐ 他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記入されている

先の出願日 (日、月、年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願：国名	広域出願：*広域官庁名	国際出願：受理官庁名
(1) 7. 7. 99	平成 11 年特許願 第 192993 号	日本国 Japan		
(2)				
(3)				

☒ 上記()の番号の先の出願（ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限る）のうち、次の()の番号のものについては、出願書類の認証謄本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。

(1)

*先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない（規則4.10(b)(ii)）。追記欄を参照。

第VII欄 国際調査機関

国際調査機関（ISA）の選択

ISA / J P

先の調査結果の利用請求：当該調査の照会（先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合）

出願日（日、月、年）

出願番号

国名（又は広域官庁）

第VIII欄 照合欄：出願の言語

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

願書 3 枚
 明細書（配列表を除く） 12 枚
 請求の範囲 2 枚
 要約書 1 枚
 図面 4 枚
 明細書の配列表 0 枚
 合 計 22 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- | | |
|---|---|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 手数料計算用紙 | 5. <input type="checkbox"/> 優先権書類（上記第VI欄の()の番号を記載する） |
| <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込みを証明する書面 | 6. <input type="checkbox"/> 国際出願の翻訳文（翻訳に使用した言語名を記載する） |
| 2. <input checked="" type="checkbox"/> 別個の記名押印された委任状 | 7. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面 |
| 3. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し | 8. <input type="checkbox"/> スクレオチド又はアミノ酸配列表（フレキシブルディスク） |
| 4. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の説明書 | 9. <input type="checkbox"/> その他（書類名を詳細に記載する） |

要約書とともに提示する図面：

本国際出願の使用言語名： 日本語

第IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

津 国 肇



受理官庁記入欄

1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

3. 国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であって

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補充の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された
国際調査機関

ISA / J P

6. ☐調査手数料未払いにつき、国際調査機関に
調査用写しを送付していない

2. 図面

☐ 受理された☐ 不足図面がある

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

TSUKUNI, Hajime
Svax TS Building
22-12, Toranomom 1-chome
Minato-ku
Tokyo 105-0001
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 01 March 2001 (01.03.01)		
Applicant's or agent's file reference FP2364PCT		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP00/04380	International filing date (day/month/year) 03 July 2000 (03.07.00)	
Priority date (day/month/year) 07 July 1999 (07.07.99)		
Applicant SHIMIZU, Yasuhiko et al		

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National : CA,CN,JP,KR,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
None

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until **31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: Antonia Muller
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

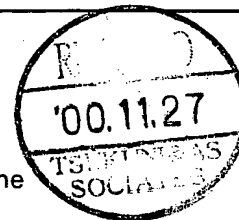
NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TSUKUNI, Hajime
Svax TS Building
22-12, Toranomon 1-chome
Minato-ku
Tokyo 105-0001
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 16 November 2000 (16.11.00)	
Applicant's or agent's file reference FP2364PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/04380	International filing date (day/month/year) 03 July 2000 (03.07.00)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 07 July 1999 (07.07.99)
Applicant SHIMIZU, Yasuhiko et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
07 July 1999 (07.07.99)	11/192993	JP	18 Augu 2000 (18.08.00)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

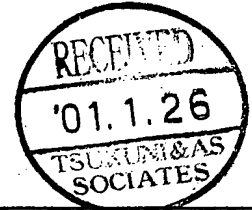
NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

TSUKUNI, Hajime
Svax TS Building
22-12, Toranomom 1-chome
Minato-ku
Tokyo 105-0001
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 18 January 2001 (18.01.01)		
Applicant's or agent's file reference FP2364PCT		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP00/04380	International filing date (day/month/year) 03 July 2000 (03.07.00)	
Priority date (day/month/year) 07 July 1999 (07.07.99)		
Applicant SHIMIZU, Yasuhiko et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

CA,CN,EP,JP

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 18 January 2001 (18.01.01) under No. WO 01/03609

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

E P

US

P

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
[PCT 18 条、PCT 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 FP2364PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/04380	国際出願日 (日.月.年) 03.07.00	優先日 (日.月.年) 07.07.99
出願人(氏名又は名称) 株式会社タピック		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT 18 条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第 I 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT 規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61F2/04, A61L27/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61F2/04, A61L27/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 8806871, A (ASTRA MEDIC AB), 22.9月.1988 (22.09.88) & EP, 351411, A & JP, 2502432, A	1-9
A	US, 5061281, A (Allied-Signal Inc.), 29.10月.1991 (29.10.91) & EP, 226061, A & JP, 62144663, A	1-9
A	US, 5383925, A (Meadox Medicals, Inc.), 24.1月.1995 (24.01.95) & WO9406373, A & JP, 7505327, A	1-9

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.07.00

国際調査報告の発送日

25.07.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

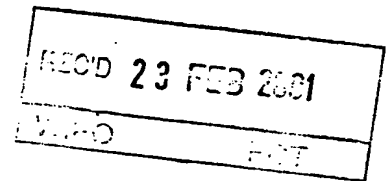
弘實 謙二

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 FP2364PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/04380	国際出願日 (日.月.年) 03.07.00	優先日 (日.月.年) 07.07.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl ⁷ A61F2/04, A61L27/00		
出願人(氏名又は名称) 清水 慶彦		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 18.01.01	国際予備審査報告を作成した日 07.02.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 弘 實 謙二 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4 P 7433

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|--------------------------|------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- ☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- ☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語
3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
- ☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- ☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- ☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- ☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- ☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項
- ☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-9	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

先行技術文献:

国際特許出願公開第88/06871号パンフレット
米国特許第5061281号明細書
米国特許第5383925号明細書

請求の範囲1-9に記載された、人工神経管及びその製造方法は、国際調査報告に引用された上記のいずれの先行技術文献文献にも記載されておらず、当業者において自明な事項でもない。

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

ST
Translation

Applicant's or agent's file reference FP2364PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/04380	International filing date (day/month/year) 03 July 2000 (03.07.00)	Priority date (day/month/year) 07 July 1999 (07.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61F 2/04, A61L 27/00		
Applicant SHIMIZU, Yasuhiko		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 18 January 2001 (18.01.01)	Date of completion of this report 07 February 2001 (07.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/04380

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Prior Art Documents

WO, 88/06871, A1

US, 5061281, A

US, 5383925, A

The artificial neural tube and manufacturing method therefore described in claims 1 to 9 are not described in the above documents cited in the ISR, nor are they obvious to a party skilled in the art.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 01 March 2001 (01.03.01)	Applicant's or agent's file reference FP2364PCT
International application No. PCT/JP00/04380	Priority date (day/month/year) 07 July 1999 (07.07.99)
International filing date (day/month/year) 03 July 2000 (03.07.00)	
Applicant SHIMIZU, Yasuhiko	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

18 January 2001 (18.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Antonia Muller
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

BEST AVAILABLE COPY